

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

16.08.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 6月10日

出願番号
Application Number: 特願2003-165250
[ST. 10/C]: [JP2003-165250]

出願人
Applicant(s): 株式会社 メドレックス

REC'D 07 OCT 2004

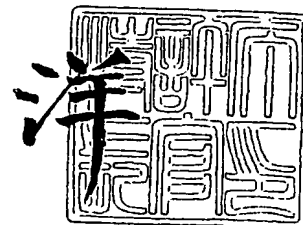
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月24日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



出証番号 出証特2004-3085664

【書類名】 特許願
【提出日】 平成15年 6月10日
【整理番号】 15-06-10
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K
【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区奈良 5 - 2 1 - 1 8

【氏名】 前之園 信也

【発明者】

【住所又は居所】 東京都板橋区中丸町 5 3 - 1 5 - 1 0 0 7 ヒルトップ
・スクエア

【氏名】 鈴木 康

【発明者】

【住所又は居所】 東京都葛飾区細田 4 - 8 - 1 4 ハイネス杉浦 1 0 1

【氏名】 秋友 比呂志

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県板野郡北島町新喜来字中竿 4 0 - 2 4

【氏名】 △浜▽本 英利

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町黒崎字清水 9 2 - 1

【氏名】 石橋 賢樹

【特許出願人】

【識別番号】 302005628

【氏名又は名称】 株式会社メドレックス

【代表者】 松村 眞良

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 165871

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 経皮吸収デバイス及びその製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 薬液を注入するための中空の針状部分と、該針状部分を支持する支持部分とを有する薬液注入針であって、前記針状部分は、外径が $20\mu\text{m}$ 以上かつ $500\mu\text{m}$ 以下、内径が $10\mu\text{m}$ 以上かつ $490\mu\text{m}$ 以下、長さが $100\mu\text{m}$ 以上かつ 1mm 以下であることを特徴とする薬液注入針。

【請求項 2】 前記薬液注入針において、針状部分と支持部分が一体化していることを特徴とする請求項 1 記載の薬液注入針。

【請求項 3】 前記薬液注入針が高分子からなることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の薬液注入針。

【請求項 4】 前記薬液注入針が生分解性高分子からなることを特徴とする請求項 1～3 記載の薬液注入針。

【請求項 5】 前記薬液注入針が、薬物と生分解性高分子からなるポリマーからなることを特徴とする請求項 1～3 記載の薬液注入針。

【請求項 6】 前記薬液注入針を皮膚に刺した後、そのまま皮内に残置させる請求項 1～3 記載の薬液注入針。

【請求項 7】 請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の薬液注入針を複数有する薬液注入デバイス。

【請求項 8】 高分子溶液に芯となる金属細線を浸漬させ、高分子溶液を乾燥させて溶媒を除去した後、該金属細線を引き抜くことによって、前記薬液注入針を得ることを特徴とする薬液注入針の製造方法。


【請求項 9】 前記金属細線を高分子溶液に複数本浸漬させ、高分子溶液を乾燥させて溶媒を除去した後、該金属細線を引き抜くことによって、前記薬液注入デバイスを得ることを特徴とする薬液注入デバイスの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、薬液注入針及び該薬液注入針を複数本有する薬液注入デバイス及びそ



の製造法に関し、特に生体に作用する薬液を皮内、皮下、筋肉層などの生体内に経皮的に注入する際に用いられる薬液注入針に関する。

【0002】

【従来の技術】

皮膚は、生体を保護する最強のバリアーであり、異物の生体内への侵入を阻止することで身体を保護する。皮膚は、異物と直接接触する再外層に角質層を有し、これが皮膚のバリアーとして大きな役割を果たしている。

【0003】

生体外の異物と直接接触すると言う点では、消化管も同じであるが、消化管には皮膚のような角質層といったバリアーがなく、むしろ生体外の異物、すなわち食物から栄養吸収を積極的に計る栄養吸収細胞から構成される点で大きく異なる。

【0004】

このように強力なバリアー機能を持つ皮膚が、一方において、不感蒸泄機能という生体外に排出する機能を持つことから、皮膚は角質層からなる単純なバリアーという保護膜というよりも、物質が透過する調節機能を有する器官であるとも考えられる。

【0005】

事実、注射や経口投与、あるいは座薬などとは全く異なった新しい投与経路として、皮膚からの薬物の経皮吸収法が考案され、ニトログリセリンを始めとして、硝酸イソソルビド、エストラジオール、ツロブテロール、ニコチン、クロニジン、スコポラミン、フェンタニル、リドカインなどの経皮吸収型医薬品が開発されている。

【0006】

このような経皮吸収型薬剤の登場により、投薬のコントロールも容易で、無痛で副作用もなく、しかも薬物の利用度も高いことから、患者のQOL(Quality Of Life)も飛躍的に向上した。

【0007】

経皮吸収型製剤の登場により、薬物の経皮吸収の研究が進むとともに、どう

しても経皮吸収させることができない薬物も多くあることが判った。

【0008】

そこで、これまでの薬物の角質層から皮膚内への単純な拡散による吸収ではなく、次世代の経皮吸収法として、細胞内への遺伝子導入に用いられるエレクトロポレーション(Electroporation)を用いて、皮膚に瞬間的に極微小な穿孔を開けることで薬物を導入する方法や、あるいは、電気泳動の技術を用いてイオン化した薬物を皮膚へ導入するイオンフォーレーシス(Iontophoresis)を、またそれらを組み合わせた投与方法が考案された。

【0009】

更に、エレクトロポレーションと同様に、皮膚に微小な穿孔を作製する手段として、無数の小さな針がついてパッドを皮膚に当て、その針の部位から薬物を注入するというマイクロパッチ (MicroPatch) が考えられた。

【0010】

一方、これらの方法とは対照的な無針注射法として、注射液に高圧をかけて皮下に投与方法、あるいは薬物の粉体をそのまま高圧ガスをかけて皮下に打ち込む方法などが考えられ、実際、その一部は、既に商品化されている。

【0011】

これらいずれの方法は、いずれも一長一短あるが、専用の機器を必要とせず、誰でもが容易に使用できるという点で、マイクロパッチが優れている。

【0012】

マイクロパッチとして、インスリン、モルヒネ、 α インターフェロン、副甲状腺ホルモン、エリスロポイエチンなどの開発がわれており (Altea Therapeutics 社、アトランタ、米国)、インスリンなどすでに臨床1相に入るものもあり、実用化に向けて進んでいる。

【0013】

これらのマイクロパッチの特徴は、シリコン、金属、あるいはプラスチック製のピラミッド型に尖った10~50マイクロメートルの複数の針と、薬物層であるリザーバーから構成され、皮膚とこれらデバイスとの接触面に100MHz~2000MHzのバイブレーションを与えることで、皮膚を極微小穿孔した箇所から薬物を吸収



させるというものである (U.S.A. Pat. No. 6,183,434)。

【0014】

この方法の難は、ピラミッド型の鋭利な針が皮膚に入った状態であることから、微小穿孔と言っても針と皮膚との接触面を、バイブレーションして揺さぶることで隙間を広げ、そこにリザーバーから薬物が皮内へ侵入することとなる。

【0015】

従って、バイブレーションが薬物の皮膚透過を律速することとなるので、マイクロパッチと言っても、電源等を必要としたものになる。

【0016】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、マイクロパッチの問題点である、皮内に侵入した複数の微小針と皮膚の接触面あるいは断絶面を、バイブレーションすることで揺さぶってリザーバーから薬物を皮内へ投与するという工程を、極微小針そのものの中心を中空にした、所謂極微小な注射針作製することで、薬物を極微小針の支持体となる薬物層から、薬物をその中空を経て直接皮内に投与しようとした。

【0017】

その問題解決の為に、それぞれ薬物が通るための中空を持った複数本の極微小針とその製造法を発明することで、従来のマイクロパッチに見られたバイブレーションを必要とせず、皮内に直接薬物を投与することが期待できる。

【0018】

【課題を解決するための手段】

本発明は、上記目的を達成するために次のように構成される。
薬液を注入するための中空の針状部分と、該針状部分を支持する支持部分とを有する薬液注入針であって、前記針状部分は、外径が $20\mu\text{m}$ 以上かつ $500\mu\text{m}$ 以下、内径が $10\mu\text{m}$ 以上かつ $490\mu\text{m}$ 以下、長さが $100\mu\text{m}$ 以上かつ 1m 以下であることを特徴とする薬液注入針。

【0019】

前記薬液注入針において、針状部分と支持部分が一体化していることを特徴とする請求項1記載の薬液注入針。

【0020】

前記薬液注入針が高分子からなることを特徴とする請求項1又は2記載の薬液注入針。

【0021】

前記薬液注入針が生分解性高分子からなることを特徴とする請求項1～3記載の薬液注入針。

【0022】

前記薬液注入針が、薬物と生分解性高分子からなるポリマーから成ることを特徴とする請求項1～3記載の薬液注入針。

【0023】

前記薬液注入針を皮膚に刺した後、そのまま皮内に残値させる請求項1～3記載の薬液注入針。

【0024】

請求項1～4のいずれか1項記載の薬液注入針を複数有する薬液注入デバイス。

高分子溶液に芯となる金属細線を浸透させ、高分子溶液を乾燥させて溶媒を除去した後、該金属細線を引き抜くことによって、前記薬液注入針を得ることを特徴とする薬液注入針の製造方法。

【0025】

前記金属細線を高分子溶液に複数本浸透させ、高分子溶液を乾燥させて溶媒を除去した後、該金属細線を引き抜くことによって、前記薬液注入デバイスを得ることを特徴とする薬液注入デバイスの製造方法。

【0026】

【発明の実施の形態】

以下、本発明に係る実施の形態を、図面を参照して詳細に説明する。

図1に示されるように、本実施の形態に係る薬液注入針は、中空の針状部1と支持部2とから構成される。針状部1と支持部2は一体化しているため、針状部1と支持部2を明確に分ける境界は定義しにくいですが、ここでは曲率が無限大、即ち平面状の部分を境界面として針状部1と支持部2を定義する。

【0027】

針状部 1 は円筒状であり、内部に中空部 3 を有し、支持部 2 の反対側の先端に中空部 3 と連結する穴を有する。

【0028】

針状部の高さ H と中空部の深さ L との大小関係によって、図 1 に示されるように、次の 4 つのタイプに分類することが出来る。すなわち、1) $H > L$ (半中空型: TYPE 1)、2) $H = L$ (全中空型: TYPE 2)、3) $H < L < H + h$ (半貫通型: TYPE 3)、および 4) $H + h = L$ (全貫通型: TYPE 4) の 4 種類である。

【0029】

ここで、 h は支持部分の厚みを表す。また図 2 に示されるように、本実施の形態に係わる薬液注入デバイスは、中空の針状部 1 を同一の支持部 2 に複数本有し、支持部 2 を介して全ての針状部 1 が一体成形されてなる構造から構成される。

【0030】

該薬液注入デバイスにおける各々の針状部 1 は、前記薬液注入針の場合と同様に、針状部の高さ H と中空部の深さ L との大小関係によって、TYPE 1 ~ 4 の 4 つのタイプに分類される。該薬液注入デバイスは、その 4 種類の群から選ばれる 1 種あるいは 2 種以上の針状部を複数有していることを特徴とする。

【0031】

一般的には、薬液は薬液容器から吸い取られて中空部 3 に収容され、支持部 2 に圧力をかけることによって、針状部 1 が生体内に穿刺されるとともに針状部 1 の先端から薬液が生体内に注入される。薬液は、例えば、薬剤を含有する溶液、ゲル、または懸濁液である。使用可能な薬剤は、経皮的な投与に適さない薬剤以外であるならば、実質的に制限されない。

【0032】

本発明の薬液注入針および薬液注入デバイスは、無機化合物、及び有機化合物からなる群から選ばれる 1 種のみから成っていても、2 種以上からなっているもよい。

本発明の薬液注入針および薬液注入デバイスは、無機、有機に関わらず、生体

適合性が高い材料が好ましく、特に高分子材料からなるのがよい。

【0033】

高分子材料として、ポリプロピレン、ポリウレタン、アミド、含フッ素ポリイミド、生分解性樹脂などがよい。特に生分解性樹脂が好適であり、ポリ乳酸、ポリエチレンサクシネート、ポリブチレンサクシネート・アジペート、ポリブチレンサクシネート・カーボネート、ポリカプロラク톤、ポリエステルアミド、ポリエステルカーボネート、ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシブチレート、マントリオース、セルロース、酢酸セルロース、コラーゲン、並びにこれらの混合物を用いるのがよい。

【0034】

生分解性樹脂が好適な理由として、例えば、ポリ乳酸・グリコール酸の重合体から成るポリマーは、医薬品としてすでに使用されており、組織内で加水分解されて乳酸になり、徐々に生分解して消失する特徴を持つ。

【0035】

従って、ポリ乳酸・グリコール酸の重合体から成る注射針であれば、極微小針が持つ危険性であるが、その先端が皮内に折れて残置されたとしても、上述のように皮内で生分解して消失してしまうので、極めて安全に使用できる。

【0036】

この特徴は、薬物とこれらの重合体から成る注射針を作製することにより、むしろ積極的に皮内で折ることで、皮膚内にこれらのポリマーを埋設させて、薬物を長期間持続的に放出させる製剤にすることもできる。

【0037】

【実施例】

以下、実施例を用いて本発明を具体的に説明するが、本発明は実施例によって限定されるものではない。

【0038】

(実施例1)

ゴム板に約30mmのステンレス線 ($\phi 280 \mu\text{m} \times 30 \text{mm}$) を2mm間隔で縦5本、横6本ずつ格子状に差し込み、ステンレス製の皿に針金の先端を垂直に

接触させ、分子量 101,700 のポリ乳酸のクロロホルム溶液（濃度 5～7 wt %）3 ml を注入し、静置乾燥させた。その評価結果を表 1 に示す。

【0039】

【表 1】

| | 分子量 | PLA濃度 (wt%) | 金属細線へのPLA付着量 および膜品質 | 金属細線の引抜き易さ |
|----------|---------|----------------|------------------------|------------|
| 実施例 1 | 101,700 | 5 | △ | △ |
| " | 101,700 | 6 | ○ | ○ |
| " | 101,700 | 7 | ○ | ○ |
| 比較例 1 | 67,400 | 10 | × | × |
| " | 67,400 | 11 | × | × |
| " | 67,400 | 12 | × | × |
| 比較例 2 | 258,700 | 1 | △ | × |
| " | 258,700 | 2 | △ | × |
| " | 258,700 | 3 | △ | × |

（比較例 1）

ゴム板に約 30 mm のステンレス線（ $\phi 280 \mu\text{m} \times 30 \text{ mm}$ ）を 2 mm 間隔で縦 5 本、横 6 本ずつ格子状に差し込み、ステンレス製の皿に針金の先端を垂直に接触させ、分子量 67,400 のポリ乳酸のクロロホルム溶液（濃度 10～12 wt %）3 ml を注入し、静置乾燥させた。その評価結果を表 1 に示す。

【0040】

（比較例 2）

ゴム板に約 30 mm のステンレス線（ $\phi 280 \mu\text{m} \times 30 \text{ mm}$ ）を 2 mm 間隔で縦 5 本、横 6 本ずつ格子状に差し込み、ステンレス製の皿に針金の先端を垂直に接触させ、分子量 258,700 のポリ乳酸のクロロホルム溶液（濃度 1～3 wt %）3 ml を注入し、静置乾燥させた。その評価結果を表 1 に示す。

【0041】

(実施例 2)

ゴム板に約 30 mm のステンレス線 ($\phi 280 \mu\text{m} \times 30 \text{ mm}$) を 2 mm 間隔で縦 5 本、横 6 本ずつ格子状に差し込み、ステンレス製の皿に針金の先端を垂直に接触させ、分子量 101,700 のポリ乳酸 (高分子量 PLA) のクロロホルム溶液 (濃度 5 ~ 7 wt%) に分子量 10,000 のポリ乳酸 (低分子量 PLA) を高分子量 PLA の 0.1 重量部添加した混合溶液 3 ml を注入し、静置乾燥させた。その評価結果を表 2 に示す。また、得られた薬液注入針の顕微鏡写真を図 3 に示す。

【0042】

(比較例 3)

ゴム板に約 30 mm のステンレス線 ($\phi 280 \mu\text{m} \times 30 \text{ mm}$) を 2 mm 間隔で縦 5 本、横 6 本ずつ格子状に差し込み、ステンレス製の皿に針金の先端を垂直に接触させ、分子量 67,400 のポリ乳酸 (高分子量 PLA) のクロロホルム溶液 (濃度 10 ~ 12 wt%) に分子量 10,000 のポリ乳酸 (低分子量 PLA) を高分子量 PLA の 0.1 重量部添加した混合溶液 3 ml を注入し、静置乾燥させた。その評価結果を表 2 に示す。

【0043】

【表 2】

| | 高分子量 PLA の分子量 | 高分子量 PLA 濃度 (wt%) | 金属細線への PLA 付着 量 および膜品質 | 金属細線の引抜き易さ |
|-------|------------------|----------------------|------------------------------|------------|
| 実施例 2 | 101,700 | 5 | Δ | \bigcirc |
| " | 101,700 | 6 | \bigcirc | \odot |
| " | 101,700 | 7 | \bigcirc | \odot |
| 比較例 3 | 67,400 | 10 | \times | \times |
| " | 67,400 | 11 | \times | \times |
| " | 67,400 | 12 | \times | \times |
| 比較例 4 | 258,700 | 1 | Δ | \times |
| " | 258,700 | 2 | Δ | \times |
| " | 258,700 | 3 | Δ | \times |

(比較例 4)

ゴム板に約 30 mm のステンレス線 ($\phi 280 \mu\text{m} \times 30 \text{ mm}$) を 2 mm 間隔で縦 5 本、横 6 本ずつ格子状に差し込み、ステンレス製の皿に針金の先端を垂直に接触させ、分子量 258,700 のポリ乳酸 (高分子量 PLA) のクロロホルム溶液 (濃度 1 ~ 3 wt %) に分子量 10,000 のポリ乳酸 (低分子量 PLA) を高分子量 PLA の 0.1 重量部添加した混合溶液 3 ml を注入し、静置乾燥させた。その評価結果を表 2 に示す。

【0044】

【発明の効果】 本発明により、従来のマイクロパッチに見られるようなバイブレーションを必要とせず、皮内に直接薬物を安定に投与することができる

【図面の簡単な説明】

【図 1】 薬液注入デバイスの薬液注射針の断面図

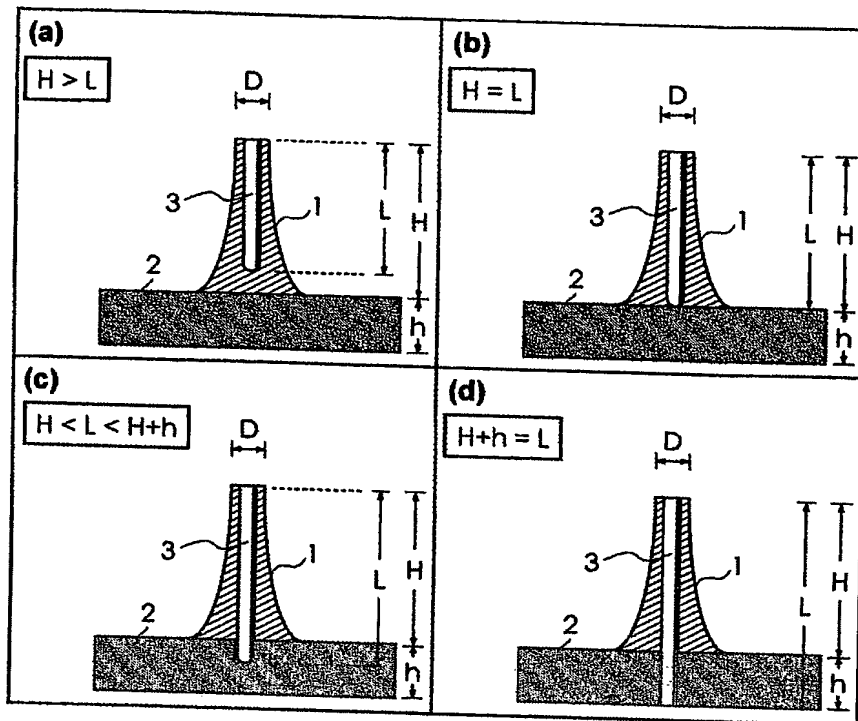
【図 2】 薬液注入デバイスの正面 (b) 及び側面図 (a) から成る模式図

【図 3】 薬液注入針 (写真) とその構造 (模式図)

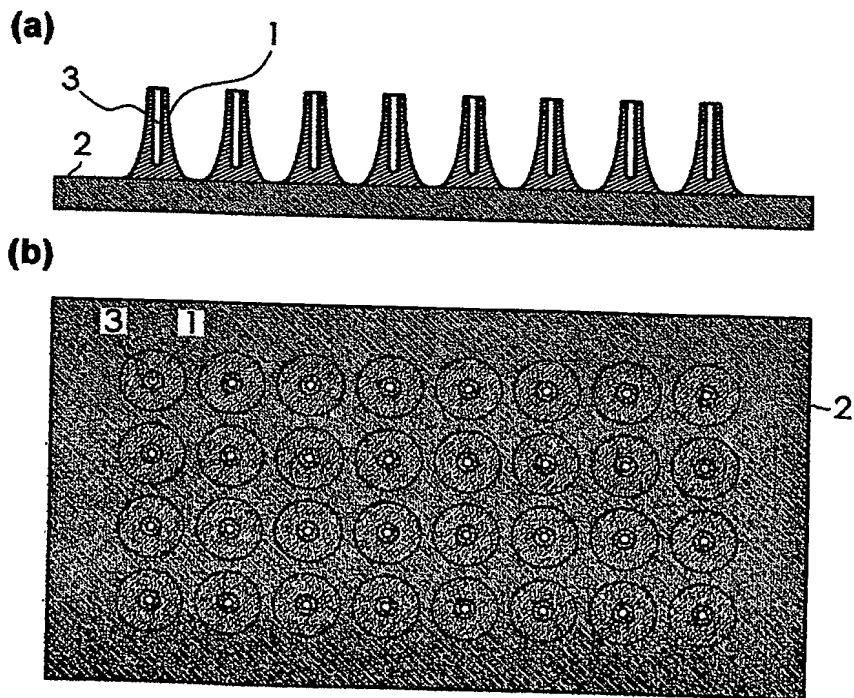
【書類名】

図面

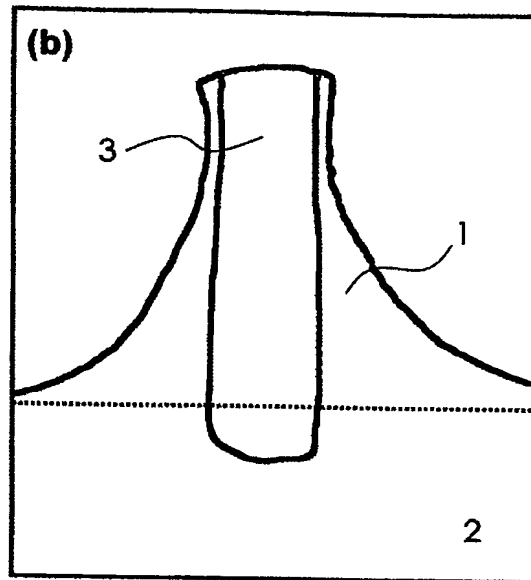
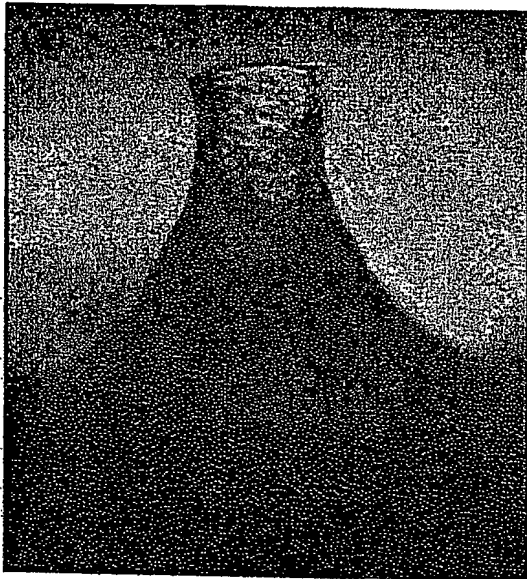
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、薬物が通るための中空を持った複数本の極微小針とその製造法を発明することで、従来のマイクロパッチに見られるようなバイブレーションを必要とせず、皮内に直接薬物を投与することができる。

【解決手段】 本発明は、薬液を注入するための中空の針状部分と、該針状部分を支持する支持部分とが一体化した薬液注入針であって、前記針状部分は、外径が $20\mu\text{m}$ 以上かつ $500\mu\text{m}$ 以下、内径が $10\mu\text{m}$ 以上かつ $490\mu\text{m}$ 以下、長さが $100\mu\text{m}$ 以上かつ 1mm 以下であることを特徴とする 1 本あるいは複数本有する薬液注入針と、高分子溶液に芯となる金属細線を、1 本あるいは複数本を同時に浸浸させ、高分子溶液を乾燥させて溶媒を除去した後、該金属細線を引き抜くことによって、薬液注入針を得ることを特徴とする薬液注入針の製造方法。

【選択図】 なし

特願 2003-165250

ページ： 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[302005628]

1. 変更年月日

2003年 5月21日

[変更理由]

住所変更

住 所

香川県東かがわ市松原1055番地

氏 名

株式会社 メドレックス